Über den Lebertran und die Lebertranemulsion des Deutschen Arzneibuches

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

genehmigt von der

Mathematisch- Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Udo Kling

aus Berlin

Tag der mündlichen Prüfung: 23. VI. 37

Tag der Promotion: 30. IX. 37

1937

Druckerei u. Verlag wissenschaftlicher Werke K. Triltsch Würzburg

N 57

Referenten:

Dozent Dr. phil. habil. Th. Boehm.

Professor Dr. C. Mannich.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner Mutti!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535713_0181

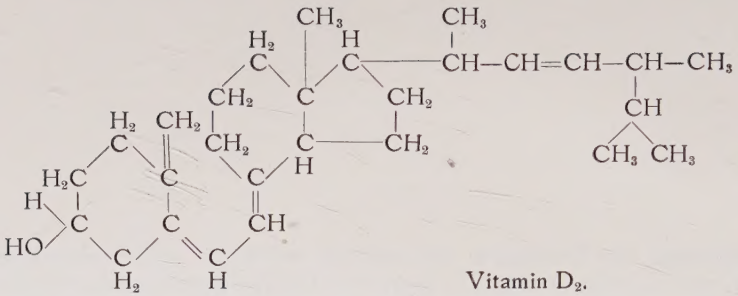
Solange ein Deutsches Arzneibuch existiert, gehört der Lebertran, das aus den frischen Lebern von Gadus morrhua und anderen Gadusarten gewonnene Öl, zum festen Bestand der Series medicaminum. Seine Verwendung als Spezifikum gegen die Rachitis bei Kindern ist allgemein bekannt. Daneben schreibt man dem Lebertran auch eine granulationsfördernde und epithelisierende Wirkung zu, und er findet daher in Form von Salben seit langer Zeit auch in der Dermatologie Verwendung. Es gibt aber kaum ein Arzneimittel, über dessen therapeutischen Wert so viel gestritten worden ist, wie gerade den Lebertran. Die Urteile der Fachkundigen schwankten noch vor etwa 10 Jahren zwischen höchster Wertschätzung und vollkommener Ablehnung. Den Standpunkt mancher Mediziner charakterisiert ein Ausspruch des Pharmakologen Bürgi[1]) (1928): „Viele Autoren scheinen den Dorschtran als ein tadelloses Heilmittel gegen die Rachitis zu betrachten — ich darf wohl sagen, merkwürdigerweise." Nur in der Volksmedizin hat sich der Lebertran von jeher einer gleichmäßigen, hohen Wertschätzung erfreut. Heute wissen wir, daß der Lebertran in der Tat eine hervorragende Stellung unter den natürlichen Heilmitteln einzunehmen berechtigt ist. Diese Erkenntnis verdanken wir der Vitaminforschung.

Nach den bisherigen Ergebnissen der Forschung enthält der Lebertran zwei hochaktive Stoffe, die als Vitamin A und Vitamin D bezeichnet werden und die unentbehrlich für das Wachstum, sowie die normale Entwicklung und Erhaltung des menschlichen Organismus sind. Nach unendlichen Bemühungen ist es gelungen, die beiden Stoffe, die nur in minimalen Mengen im Leberöl enthalten sind, zu isolieren und chemisch zu charakterisieren.

Die Gewinnung und chemische Erforschung des antirachitischen Vitamins D ist in erster Linie Windaus zu verdanken. Es gelang diesem Forscher, durch Bestrahlung von Ergosterin eine kristallisierte, hochwirksame Substanz zu erhalten, die als Vitamin D_2 in das chemische Schrifttum eingegangen ist und der die nachstehende Formel zuerkannt ist:

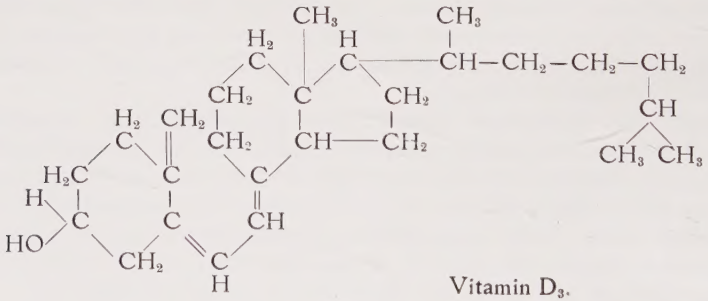
---

[1]) Thoms, Hdbch. d. prakt. u. wissenschaftl. Pharmazie IV, S. 16.



Vitamin D_2.

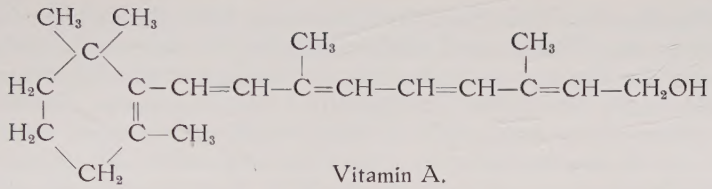
Man hat lange Zeit geglaubt, daß dieses Vitamin D_2 identisch wäre mit dem antirachitisch wirksamen Prinzip des Lebertrans. Aber erst im vergangenen Jahre [2]) ist es gelungen, das Vitamin D aus dem Lebertran selbst zu isolieren. Es stellte sich heraus, daß das natürliche Vitamin, das die Bezeichnung Vitamin D_3 erhielt, zwar nicht identisch ist mit dem künstlichen Vitamin D_2 von Windaus, aber doch sehr nahe mit ihm verwandt ist. Es ist ein Abkömmling des 7-Dehydrocholesterins und unterscheidet sich in der Bruttoformel vom Vitamin D_2 dadurch, daß es ein C-Atom weniger hat. Es ist auch gelungen, das Vitamin D_3 auf künstlichem Wege durch Bestrahlung des 7-Dehydrocholesterins zu gewinnen. Nach Windaus, Schenk und Werder [3]) kommt dem natürlichen, im Lebertran enthaltenen antirachitischen Vitamin die nachstehende Formel zu:



Vitamin D_3.

Der zweite Wirkstoff des Lebertrans, das Vitamin A (das antixerophthalmische Vitamin), ist im Jahre 1931 von Karrer [4]) isoliert worden. Die Substanz erwies sich als naher Verwandter des Pflanzenfarbstoffes Carotin und hat die folgende Konstitution:

[2]) Brockmann, Ztschr. f. physiol. Chem. **241**, 104 (1936).
[3]) Ztschr. f. physiol. Chem. **241**, 101 (1936).
[4]) Helv. Chim. Act. **14**, 1036 u. 1431 (1931).
Helv. Chim. Act. **16**, 557 u. 625 (1933).



Vitamin A.

Im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen von Karrer ist es vor wenigen Monaten Richard Kuhn und Morris[5]) geglückt, die Synthese auch dieses Vitamins durchzuführen.

Entsprechend diesen Forschungsergebnissen stellen die fremdländischen Arzneibücher, die in der letzten Zeit neu herausgebracht worden sind, die Forderung, daß der Lebertran einen bestimmten Mindestgehalt an den beiden Vitaminen aufweisen müsse.

Das zur Zeit in Kraft befindliche Deutsche Arzneibuch stammt aus einer Zeit, in der die Vitaminforschung erst in ihren Anfängen lag. Im vergangenen Jahr hat sich das Reichsgesundheitsamt bereits veranlaßt gesehen, einige Punkte des Artikels Lebertran durch Herausgabe eines „Nachtrages zum Arzneibuch" abzuändern. Die in absehbarer Zeit zu erwartende neue Auflage des Deutschen Arzneibuches wird ebenso wie die ausländische Pharmakopöen den Ergebnissen der Vitaminforschung in vollem Umfang Rechnung tragen müssen. Es ist anzunehmen, daß dabei dem Artikel „Lebertranemulsion" besonderes Interesse geschenkt werden wird, angesichts dessen, daß ganz erhebliche, wenn nicht überwiegende Mengen des Lebertrans in Form dieser Zubereitung konsumiert werden.

Es ist bekannt, daß der Lebertran, der zu den trocknenden Ölen gehört, im Laufe der Zeit chemische Veränderungen erfährt, die schließlich seine therapeutische Verwendung in Frage stellen. Daß dabei auch die Vitamine, die sehr empfindliche Substanzen sind, in Mitleidenschaft gezogen werden können, liegt auf der Hand.

Es liegen bereits zahlreiche Veröffentlichungen hierüber vor. So stellt Griffiths[6]) fest, daß beim Aufbewahren des Lebertrans in den ersten 4 Monaten keine Änderung im Vitamingehalt eintritt, daß während weiterer 4 Monate nur eine geringe Abnahme festzustellen ist und daß dann weiterhin die Zerstörung zunehmend stärker wird. Ewe[7]) teilt mit, daß 2 bis 4 Jahre alte

---

[5]) B. **70**, 853 (1937).
[6]) Analyst **58**, 65—68 (1933).
[7]) Journ. Am. Pharm. Ass. **22**, 1080—85 (1933).

Abfüllungen von Lebertran in grünlichen Flintglasflaschen keine Abnahme des Vitamin-A-Gehaltes zeigten. Zamoyska[8]) stellte fest, daß am Fenster in heller Flasche aufbewahrter Tran bereits nach 14 Tagen die Hälfte des Vitamin A verloren hatte. Ein klares Bild geben diese und auch andere Veröffentlichungen, die hier nicht zitiert werden können, nicht. Im folgenden soll daher zunächst über die von mir selbst gemachten Beobachtungen berichtet werden.

12 Proben von Lebertran, die teils aus Apotheken, teils von Großfirmen bezogen waren, wurden von Zeit zu Zeit auf ihre Veränderungen hin geprüft. Die Prüfung erstreckte sich auf die Ermittelung des Säuregrads, der Verseifungszahl und der Jodzahl. Gleichzeitig wurde nach dem Verfahren von Carr und Price[9]) auf die Anwesenheit von Vitamin A geprüft.

Bevor die Ergebnisse der Untersuchungen mitgeteilt werden, erscheint es angebracht, mit einigen Worten auf das Wesen der Carr Price'schen Reaktion einzugehen. Die Reaktion besteht darin, daß eine Blaufärbung auftritt, wenn man eine Lösung von Antimontrichlorid in Chloroform auf Vitamin A oder Lösungen, die Vitamin A enthalten, einwirken läßt. Die Reaktion hat bei allen Untersuchungen über das Vitamin A außerordentlich gute Dienste geleistet. Vorher war man ausschließlich auf Tierversuche angewiesen, die sich über viele Wochen erstrecken und die Untersuchungen sehr langwierig gestalten und außerdem eine beträchtliche Fehlerbreite aufweisen. Immerhin hat es nicht an Stimmen gefehlt, die die CPr-Reaktion ablehnten und allein den biologischen Nachweis des Vitamin A gelten lassen wollten. Man konnte früher einwenden, daß der die Blaufärbung verursachende Stoff nicht mit Sicherheit das Vitamin A sei. Diese Auffassung hat sich unter anderen das Englische Arzneibuch (1932) zu eigen gemacht, wenn es auch ein Verfahren zur quantitativen Bestimmung des Vitamin A mittels der CPr-Reaktion angibt. Carley[10]) weist ferner darauf hin, daß es öllösliche Farbstoffe gibt, die mit Antimontrichlorid eine Färbung geben, die mit der mit Lebertran entstehenden vergleichbar ist. Doch liegen jetzt so viele Veröffentlichungen vor, die die Reaktion positiv bewerten, daß die vereinzelten Einwände als überholt angesehen werden können. Es sei in diesem Zusammenhange insbesondere auf eine aufschlußreiche Untersuchung von K. Ritsert[11]) verwiesen, die im letzten Jahre erschienen ist.

---

[8]) Wiadomosci farmac. **60**, 379 (1933).
[9]) Biochem. Journ. **20**, 497 (1926).
[10]) Analyst **57**, 709 (1932).
[11]) Mercks Jahresbericht 1933, 19.

Die Frage, ob auch in quantitativer Hinsicht Parallelität besteht zwischen der CPr-Reaktion und dem Tierversuch, ist ebenfalls wiederholt eingehend untersucht worden. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind nicht gleichlautend. Die Mehrzahl der Forscher[12]) hat aber festgestellt, daß Parallelität vorhanden ist. Von besonderem Gewicht ist der positive Befund von Karrer[13]), der ja über die größten Erfahrungen auf diesem Gebiete verfügt. Zur Ergänzung sei mitgeteilt, daß auch das synthetische Vitamin von R. Kuhn und Morris mit Antimontrichlorid die charakteristische Blaufärbung gibt, sich also ebenso verhält wie das von Karrer isolierte Vitamin.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die CPr-Reaktion stets in der gleichen, nachfolgend beschriebenen Weise durchgeführt. In ein Reagenzglas von 10 cm Länge wurden 2 Tropfen Tran gegeben. Damit die Tropfen immer annähernd gleich groß wurden, ließ ich sie von dem rundgeschmolzenen Ende eines 3 mm starken Glasstabes abtropfen. Diese Tranmenge wurde in 1 ccm Chloroform, das besonders gereinigt und getrocknet war, gelöst und mit 2 ccm Antimontrichlorid-Reagens versetzt. Die Beständigkeit der auftretenden Blaufärbung wurde mit der Uhr bestimmt. Als Ende der Blaufärbung wurde der Augenblick angesehen, in dem die Färbung heller wurde, als die Färbung einer daneben gehaltenen Vergleichslösung von gleicher Schichtdicke. Hierzu diente eine Lösung, die 10% Kupfersulfat und 2% Kobaltnitrat enthielt, die auch von Brockmann und Tecklenburg[14]) als geeignet erprobt wurde.

Das besonders gereinigte und getrocknete Chloroform — es muß vor allem auch alkoholfrei sein, da die geringste Spur Alkohol die Blaufärbung der CPr-Reaktion zum Verschwinden bringt — wurde in der Weise hergestellt, daß das Chloroform mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt, sodann mit geglühtem Kaliumkarbonat getrocknet und unter Lichtabschluß destilliert wurde. Das so präparierte Chloroform wurde auch zur Herstellung der gesättigten Antimontrichlorid-Lösung verwendet.

Die Konstanten der 12 verschiedenen, aus dem Handel bezogenen Lebertranproben gibt die Tabelle 1 wieder.

---

[12]) Drummond u. Backer, Bioch. Journ. **23**, 247 (1929); Wise u. Heyl, Journ. Am. Pharm. Ass. **21**, 1142 (1932); Dubin u. Hooper, C 1932 II, 1467; Bleyer, Schlemmer, Müller-Parcham, Arch. Pharm. **269**, 581 (1931).

[13]) Helv. Chim. Act. **14**, 1036 (1931).

[14]) Ztschr. f. physiol. Chem. **221**, 117 (1933).

Tabelle 1.

Lebertran	Nr.	Säure-grad	Verseif. Zahl	Jod-zahl	Carr-Price-Reaktion
	1	0,71	184	173	$2^1/_2$ Min.
	2	1,56	186	172	$2^1/_2$ Min.
	3	0,98	185	175	2 Min.
	4	0,65	187	167	2 Min.
	5	1,38	193	173	$2^1/_2$ Min.
	6	2,02	182	174	$1^3/_4$ Min.
	7	1,66	184	167	$2^1/_2$ Min.
	8	0,80	188	169	$1^1/_2$ Min.
	9	1,33	184	173	2 Min.
	10	2,09	183	173	2 Min.
	11	2,40	193	154	$1^1/_2$ Min.
	12	2,36	186	168	$2^1/_2$ Min.

Unter den 12 in dieser Zusammenstellung befindlichen Tranen befindet sich also kein einziger, der nicht den Anforderungen des DAB. 6 entspricht. Es sind sogar nur sehr wenige Werte darunter, die sich den zugelassenen Grenzwerten nähern. Die Zahlen der letzten Kolumne bedeuten Minuten und drücken die Beständigkeit der Blaufärbung, die durch Antimontrichlorid erzeugt wird, aus. Da die Beständigkeit der Blaufärbung der Konzentration des Vitamin A annähernd proportional ist, können die Zahlen als neue Kennziffern für die Beurteilung der Trane dienen.

Die Trane wurden nun unter verschiedenen Bedingungen aufbewahrt und in gleichen Zeitabständen untersucht, um Aufschluß über die Einwirkung von Licht und Luft in Abhängigkeit von der Zeit zu erhalten. So wurden 100 g des Tranes 1 in einer Literflasche aus farblosem Glase, über deren Hals ein kleines Becherglas gestülpt war, aufbewahrt. Andere Proben desselben Lebertrans wurden teils in weißer, teils in brauner, teils in bis zum Korken gefüllter und teils in nur halb gefüllter Flasche der Alterung überlassen. Andere Trane wiederum verblieben während der ganzen Zeit in den Gefäßen, in denen sie bezogen worden waren. Bei der Auswertung der Untersuchungen dieser letztgenannten Trane muß beachtet werden, daß gegen Ende der Beobachtungen der Einfluß der Luft immer größer wird, weil ja bei jeder Probeentnahme eine dem Tranvolumen entsprechende neue Luftmenge in das Gefäß eindringt.

Um den Einfluß der Luft bei den bis zum Korken gefüllten Gefäßen auch nach der Entnahme der Proben auszuschalten, wurde nach jeder Tranentnahme durch Einschütten von Glasperlen das ursprüngliche Flüssigkeitsniveau wiederhergestellt.

Die Änderungen, welche die solcherart aufbewahrten Leber-

trane im Laufe der Zeit erfuhren, sind in folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle 2.

Tran 1, 100 g in einer lose bedeckten Literflasche aus weißem Glase. Prüfung nach	S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.
1 Monat	0,71	184	173	2½ Min.
2 Monaten	1,92	188	168	1½ „
3 „	3,48	192	145	10 Sek.
4 „	9,10	203	142	—
6 „	28,60	236	89	—

Nach 6 Monaten war der Tran so dick geworden, daß er sich nicht mehr gießen ließ und mit dem Spatel dem Gefäß entnommen werden mußte.

Tabelle 3.

Tran 1 in weißen Flaschen.

Prüfung nach	Flaschen ganz gefüllt: S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.	Flaschen halb gefüllt: S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.
1 Monat	0,71	184	175	2½ Min.	0,73	184	173	2½ Min.
2 Monaten	0,71	183	175	2½ Min.	0,79	184	174	2 Min.
3 „	0,72	184	169	2½ Min.	0,84	185	172	2 Min.
4 „	0,73	184	165	2½ Min.	0,88	185	170	2 Min.
6 „	0,72	185	162	2 Min.	1,04	186	165	1½ Min.
9 „	0,72	185	160	2 Min.	0,88	186	160	1¼ Min.
12 „	0,72	185	157	2 Min.	1,20	188	153	1 Min.

Tabelle 4.

Tran 1 in braunen Flaschen.

Prüfung nach	Flaschen ganz gefüllt: S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.	Flaschen halb gefüllt: S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.
1 Monat	0,71	184	175	2½ Min.	0,71	184	173	2½ Min.
2 Monaten	0,70	184	174	2½ Min.	0,70	184	174	2½ Min.
3 „	0,71	185	173	2½ Min.	0,82	185	174	2½ Min.
4 „	0,70	184	170	2½ Min.	0,86	185	172	2 Min.
6 „	0,71	184	166	2¼ Min.	0,85	186	166	1¾ Min.
9 „	0,71	184	163	2¼ Min.	0,92	185	163	1½ Min.
12 „	0,71	185	157	2¼ Min.	1,20	186	154	1¼ Min.

Eine Reihe von Versuchen wurde unter folgenden Bedingungen durchgeführt. Es wurden 11 Trane verschiedener Herkunft in 100-g-Flaschen aus weißem Glase gefüllt und hieraus nach den

angegebenen Zeiten die zur Prüfung erforderlichen Mengen entnommen. Die Luftmenge in den Flaschen nahm also allmählich zu. Aufbewahrung im diffusen Licht. Korkverschluß. Die nachstehenden Tabellen 5, 6, 7 und 8 zeigen, wie sich die Konstanten änderten.

Tabelle 5. **Säuregrad.**

Tranproben.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prüfung nach											
1 Monat	1,36	0,98	0,65	1,38	2,02	1,66	0,80	1,33	2,09	2,40	2,36
2 Monaten	1,60	1,90	0,65	1,40	2,07	1,56	0,80	1,34	2,14	1,40	2,28
3 „	1,60	1,90	0,67	1,40	2,08	1,60	0,82	1,34	2,10	2,42	2,36
4 „	1,62	1,94	0,68	1,58	2,10	1,68	0,84	1,42	2,20	2,40	2,40
6 „	1,72	1,96	0,74	1,60	2,08	1,72	0,96	1,58	2,30	2,44	2,55
9 „	1,76	1,94	0,84	1,68	2,10	1,76	1,04	1,66	2,20	2,44	2,68
12 „	1,78	2,02	0,86	1,76	2,12	1,82	1,20	1,80	2,24	2,48	2,86

Tabelle 6. **Verseifungszahl.**

Tranproben.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prüfung nach											
1 Monat	186	185	187	193	182	184	188	184	183	193	186
2 Monaten	185	185	188	194	182	183	188	185	184	193	186
3 „	186	184	188	194	183	184	188	185	183	193	186
4 „	186	185	186	192	180	181	186	183	181	192	184
6 „	186	189	188	197	182	183	188	184	184	194	186
9 „	189	188	188	199	183	185	190	185	184	196	187
12 „	192	190	190	206	182	183	191	186	186	198	190

Tabelle 7. **Jodzahl.**

Tranproben.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prüfung nach											
1 Monat	172	175	167	173	174	167	169	173	173	154	168
2 Monaten	171	170	167	175	174	166	170	171	170	147	164
3 „	163	180	162	173	172	163	165	170	165	139	166
4 „	164	162	157	164	167	159	159	164	163	130	—
6 „	156	155	157	161	164	156	159	158	160	130	149
9 „	151	154	155	158	158	152	154	158	159	126	145
12 „	141	161	153	147	150	140	146	147	147	119	141

Tabelle 8. **Carr-Price'sche Reaktion.**

Tranproben.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Prüfung nach											
1 Monat	$2^1/_2$	2	2	$2^1/_2$	$1^3/_4$	$2^1/_2$	$1^1/_2$	2	2	$1^1/_2$	$2^1/_2$
2 Monaten	$2^1/_2$	$2^1/_2$	2	$2^1/_2$	$1^1/_2$	$2^1/_2$	$1^1/_2$	2	2	$1^1/_2$	$2^1/_2$
3 „	$2^1/_2$	2	2	$2^1/_2$	$1^1/_2$	$2^1/_2$	$1^1/_2$	$1^3/_4$	2	$1^1/_2$	$2^1/_2$
4 „	$2^1/_2$	2	2	$2^1/_2$	$1^1/_2$	2	$1^1/_2$	2	$1^3/_4$	1	$2^1/_2$
6 „	$2^1/_4$	2	2	$2^1/_4$	$1^1/_2$	2	$1^1/_4$	$1^1/_2$	$1^3/_4$	1	$2^1/_4$
9 „	2	2	2	2	$1^1/_2$	2	$1^1/_4$	1	$1^1/_2$	1	2
12 „	$1^1/_2$	$1^1/_2$	$1^1/_2$	$1^3/_4$	$1^1/_2$	2	1	$^3/_4$	$1^1/_2$	1	2

Die in den Tabellen zusammengestellten Prüfungsbefunde berechtigen zu folgenden Feststellungen:

Ein Tran, der in dünner Schicht aufbewahrt und den Einflüssen von Licht (zuweilen auch direktem Sonnenlicht) und Luft ausgesetzt war, ist bereits nach 3 Monaten unbrauchbar, da seine chemischen Konstanten die Grenzen des Arzneibuches überschreiten und die Carr-Price'sche Reaktion negativ ausfällt (Tabelle 2).

Bewahrt man dagegen den Tran in ganz gefüllter Flasche aus weißem Glase unter Korkverschluß auf — das für die Prüfung entnommene Tranvolumen wurde immer wieder durch Einschütten von Glasperlen ersetzt — so ändern sich die Konstanten nur ganz allmählich. Der Säuregrad und die Verseifungszahl sind noch nach 12 Monaten fast unverändert. Die Jodzahl fällt stufenweise von 175 auf 157, bleibt also immer noch innerhalb der Grenzwerte des DAB. und der Gehalt an Vitamin A, angezeigt durch die Dauer der Blaufärbung, sinkt um etwa 20% (Tabelle 3). Dieselbe Tabelle zeigt aber auch folgendes: Beim Aufbewahren des Trans in nur zur Hälfte gefüllter weißer Flasche in diffusem Licht, mit Korkverschluß ändern sich die Konstanten in etwas stärkerem Maße. Vor allem aber ändert sich der Gehalt an Vitamin A. Nach 12 Monaten enthält ein solcher Tran nur noch etwa 40% seines ursprünglichen Vitamingehaltes.

Besonders interessant sind die Ergebnisse der Tabelle 4. Die Prüfung wurde unter denselben Bedingungen wie bei der Tabelle 3 durchgeführt, mit dem einzigen Unterschied, daß diesmal der Lebertran in brauner Flasche aufbewahrt wurde. Es ist bemerkenswert, daß die Jodzahl im selben Maße sinkt wie in Tabelle 3. Der Lichtschutz durch das braune Glas hat also auch nicht ein Absinken des Vitamingehaltes verhindern können. Der Schluß ist daher berechtigt, daß die Veränderungen, die bei der Aufbewahrung des Lebertrans auftreten, in erster Linie eine Folge der Einwirkung der Luft sind. Dabei spielt auch die der Luft ausgesetzte Oberfläche des Trans eine wesentliche Rolle. Dagegen ist der

Einfluß des Lichtes, soweit es sich um diffuses Licht handelt, von untergeordneter Bedeutung.

Die Resultate der Tabellen 5 bis 8 stehen mit dieser Auffassung in Einklang. Der Säuregrad steigt leicht an. Die Verseifungszahl zeigt sich als die widerstandsfähigste Konstante, die im Laufe von 12 Monaten fast unverändert bleibt oder nur um ein Geringes steigt. Die Jodzahl zeigt die stärksten Veränderungen. Sie nimmt mit zunehmendem Alter des Trans in erheblichem Maße ab und kann innerhalb von 12 Monaten unter den unteren Grenzwert des DAB. fallen. Die CPr-Reaktion zeigt bei zunehmendem Alter des Trans ein merkliches Nachlassen in der Beständigkeit der Blaufärbung. Es besteht hier eine gewisse Parallelität zwischen Jodzahl und CPr-Reaktion.

Der Säuregrad hat als Maß für das Alter eines Trans nur sehr bedingten Wert. Bei keinem der beobachteten 12 Trane wurde die Grenze des Arzneibuches (Säuregrad nicht höher als 5) erreicht. Demnach wäre es zu empfehlen, daß die Anforderung des Arzneibuches etwas verschärft würde. Auf Grund meiner Feststellungen wäre die Bestimmung angebracht, daß der Säuregrad nicht über 3 hinausgehen darf. Die gleiche Zahl ist kürzlich auch von Unger[15]) vorgeschlagen worden. Die im Nachtrag zum Englischen Arzneibuch festgesetzte Grenze von 1,2 erscheint dagegen übertrieben, da Trane mit Säuregraden zwischen 2 und 2,86 noch eine starke positive Vitamin-A-Reaktion zeigten und damit ihre therapeutische Brauchbarkeit erwiesen haben dürften. Die Verseifungszahl erleidet beim Altern eines Tranes nur so geringe Veränderungen, daß sie als Unterlage für die Beurteilung der Frische und Wirksamkeit nicht in Frage kommt. Ihr ist lediglich der Charakter einer Identitäts- und Reinheitsprobe zuzuschreiben. Die gegenüber dem Deutschen Arzneibuch wesentlich verschärfte Forderung des Englischen Arzneibuches, die Verseifungszahl müsse zwischen 180 und 190 liegen, erscheint demnach unberechtigt.

Aus der Jodzahl dagegen kann man einige Schlüsse auf das Alter eines Trans ziehen.

Von überragender Bedeutung für die Bewertung des Lebertrans ist aber die Carr-Price'sche Reaktion, weil sie als einzige Methode, abgesehen von der biologischen Prüfung, die allerdings für die pharmazeutische Praxis nicht in Betracht kommt, ein Urteil über den Gehalt an Vitaminen gestattet.

Leider ist bis heute eine analoge chemische Bestimmungsmethode für das Vitamin D nicht bekannt. Nach kürzlich veröffentlichten Untersuchungen von Lindholm[16]) darf man aber

[15]) Pharm. Ztg. **82**, 273 (1937).
[16]) Dansk Tidsskrift f. Farmaci 1936, 25—29.

annehmen, daß ein Tran, der eine gute CPr-Reaktion gibt, auch eine hinreichende Menge von Vitamin D enthält, weil bei etwaigen Zersetzungen zuerst das empfindlichere Vitamin A und dann erst das Vitamin D angegriffen wird.

Der Nachtrag zum Artikel Lebertran des DAB. besagt:

> Lebertran ist in sorgfältig gereinigten, trockenen, bis unter den Stopfen gefüllten, gut verschlossenen Gefäßen kühl und vor Licht geschützt aufzubewahren. Nur das Standgefäß im Apothekenraum (Offizin) darf Lebertran auch im Anbruch enthalten.
>
> Frischer Lebertran darf nicht zu älteren Lebertranresten gefüllt werden.
>
> Lebertran, der verharzt ist oder Krustenbildung aufweist, darf in der Apotheke nicht vorrätig gehalten werden.

Diese Forderung erscheint nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen vollkommen berechtigt.

Anstelle des reinen Lebertrans verwendet man, namentlich in der Kinder-Heilkunde, mit Vorliebe eine wohlschmeckende Zubereitung des Lebertrans, die Lebertranemulsion. Dieses Präparat hat in fast alle Pharmakopöen Eingang gefunden. Die Vorschriften für die Herstellung weichen aber beträchtlich voneinander ab. Sie haben fast alle nur das Ziel, eine physikalisch beständige, möglichst weiß aussehende Emulsion zu erhalten. Mindestens ebenso wichtig wie das Bestehenbleiben der Emulsion ist aber die Erhaltung der Wirksamkeit des in ihr verarbeiteten Trans. Hierüber liegen bisher nur wenige und widerspruchsvolle Veröffentlichungen vor. Valentin[17]) teilt z. B. mit, daß von 10 aus Apotheken bezogenen Emulsionen keine einzige eine positive Vitaminreaktion gab. Zippel[18]) berichtet dagegen, daß eine neun Jahre alte Emulsion noch eine deutliche Blaufärbung lieferte.

Aber auch das Problem der physikalischen Haltbarkeit, die Erzielung einer „stehenden" Emulsion, ist noch nicht zu allseitiger Zufriedenheit gelöst, und es werden immer wieder neue Darstellungsvorschläge veröffentlicht. Schon ein Vergleich der Vorschriften der bekannteren Arzneibücher zeigt, auf wie verschiedenen Wegen man dies Ziel erreichen will:

---

[17]) Pharm. Ztg. **76**, 1423 (1931).
[18]) Pharm. Ztg. **77**, 535 (1932).

Tabelle 9.

	Lebertran	Gummi arabic.	Traganth	Gelatine	Carrageen	Sir. simpl.	Glycerin	Aqu. Aurant. flor.	Hypophosphit	(Aromatica und) Wasser
DAB. 5	500	5	5	1	—	84	—	—	5	400
DAB. 6	400	5	5	1	—	—	75	—	5	ad 1000
USP XI	500	125	—	—	—	100	—	—	—	ad 1000
Italic.	350	10	10	—	—	150	—	—	20	1000
Helvetic.	400	5	5	0,25	—	—	—	20	5	365
Hispanic.	500	100	—	—	—	—	—	—	10	1000
Codex	350	—	—	—	5	150	—	100	—	1000

Was die Vorschrift des Deutschen Arzneibuches anbetrifft, so hört man immer wieder aus den Kreisen der praktischen Apotheker, daß die Vorschrift mangelhaft sei. Deshalb wird vielfach nach anderen Vorschriften gearbeitet. Es scheint, daß die Emulgatormenge der Arzneibuchvorschrift gerade die unterste Grenze darstellt. Wird nur im geringsten von der Zubereitungsvorschrift abgewichen, oder ist ein Bestandteil nicht von der besten Qualität, mißlingt die Emulsion. Die fertigen Emulgatorgemische des Handels, die hier unberücksichtigt bleiben sollen, da sie kein wissenschaftliches Interesse bieten, bieten wohl hauptsächlich dadurch, daß sie in größerer Menge verwendet werden, einen größeren Sicherheitsfaktor für das Gelingen der Emulsion.

Meine praktischen Versuche erstreckten sich zunächst auf die Nachprüfung der Arzneibuchvorschrift. Es wurden Emulsionen hergestellt, bei deren Bereitung streng den Anweisungen des Arzneibuches gefolgt wurde, und solche, die lediglich ihrer Zusammensetzung nach dem Arzneibuch entsprachen, deren Zubereitung jedoch variiert wurde. Zum Vergleich wurden auch Emulsionen nach dem Schweizer Arzneibuch und nach der inzwischen außer Kraft gesetzten Vorschrift der Deutschen Apothekerschaft (Stada) angefertigt. Im ganzen wurden annähernd 200 Emulsionen hergestellt. Die wesentlichen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Zusammnstellung niedergelegt.

Emulsion I [19]).

Zusammensetzung u. Darstellung genau nach DAB. 6.

Emulsionsbildung normal.
Farbe weiß mit leichtem Stich ins Gelbliche.
Verteilung gleichmäßig (Bild).
Durchmesser der Öltröpfchen durchschnittlich 30 μ.
Emulsion gut gießbar.

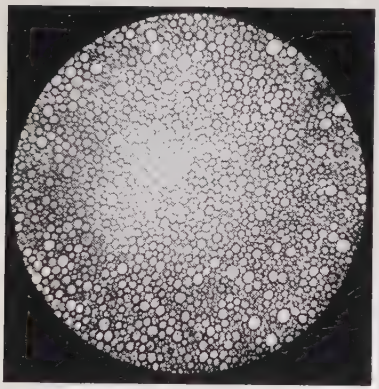


Abbildung 1.

Emulsion II.

Zusammensetzung u. Darstellung genau nach DAB. 6, jedoch Gummi und Traganth anderer Qualität.

Emulsionsbildung normal.
Farbe weiß mit Stich ins Gelbliche.
Teilchendurchmesser 30 μ.

Emulsion III.

Stada-Vorschrift.

1 g Saponin 5 g Traganth 9 g Gummi 72 g Glycerin 492,5 g Wasser 6 g Ca-Hypoph. 3 g Na-Hypoph. 5 g Spiritus 400 g Tran	Die gesamte wässrige Phase wurde n. Vorschrift zum Ausquellen 3 Std. stehengelassen. Der Tran wurde dann in 4 Portionen untergeschüttelt.	Emulsionsbildung trat erst nach Zusatz des letzten Trananteils ein. Farbe weiß. Mikroskopisches Bild: die Öltröpfchen sind deformiert, birnen- und spindelförmig. Teilchen etwa 25 μ breit, 50 μ lang (Bild).

---

[19]) Die römischen Ziffern bedeuten keine Einzelversuche, vielmehr stützen sich die Angaben jeweils auf 10 bis 20 Präparate.

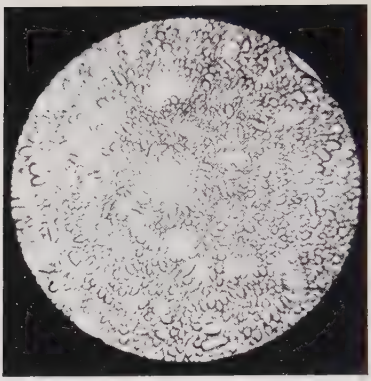


Abbildung 2.

Emulsion IV.

Zusammensetzung u. Darstellung nach DAB. 6, aber ohne Gelatine. An Stelle der heißen Gelatinelösung Zusatz entsprechender Menge heißen Wassers.

Emulsionsbildung normal, Konsistenz jedoch merklich dünn.
Farbe gelblich.
Teilchengröße 45 μ bis 60 μ.
Verteilung also schlechter als in Gegenwart von Gelatine.

Emulsion V.

Zusammensetzung u. Darstellung nach DAB. 6.
Gummi und Traganth wurden vor dem Abwiegen über P_2O_5 bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Gewichtsverlust: etwa 14%. Tatsächliche Emulgatormenge also bei gleicher Einwaage um einen entsprechenden Betrag erhöht.

Emulsionsbildung trat nur zögernd ein.
Farbe weiß.
Emulsion sehr dünn.
Schon nach 2 Stunden geringe Wasserabscheidung. Also trotz der größeren Emulgatormenge schlechtere Beständigkeit als bei Verwendung nicht vorgetrockneter Emulgatoren. Die geringere Beständigkeit dürfte auf die unzureichende Wirkung des offenbar durch die Erhitzung geschädigten Traganths zurückzuführen sein.

Emulsion VI.

Zusammensetzung u. Darstellung genau nach DAB. 6, nur wurde die Gelatinelösung vor ihrer Verwendung auf 20° abgekühlt.

Emulsionsbildung erfolgt etwas langsamer.
Farbe gelblich.
Teilchengröße 20—50 μ.
Verteilung also unregelmäßiger als bei einer mit heißer Gelatinelösung bereiteten Emulsion.

Emulsion VII.

Herstellung nach dem Schweizer Arzneibuch (Tabelle 9).	Emulsionsbildung normal. Emulsion sehr dünn und gelblich. Teilchengröße 45—90 μ.

Emulsion VIII.

Die Menge des Gummis und des Traganths wurde um 25% gegenüber der DAB.-Vorschrift erhöht. 12,5 g eines Gemisches aus gleichen Teilen Gummi und Traganth wurden durch Schütteln in 400 g Tran verteilt. Nach 5 Min wurden 280 g Wasser und 120 g Glycerin hinzugefügt und kräftig durchgeschüttelt. Nach 2 Stunden wurde das Hypophosphit in 149 g Wasser zugefügt und das Gemisch nochmals durchgeschüttelt.	Emulsionsbildung normal. Verteilung gleichmäßig, aber nicht sehr fein. Teilchengröße 45 μ.

Emulsion IX.

Zusammensetzung nach DAB. 6. Zubereitung nach der sogen. engl. Methode, d. h. erst wurde die gesamte wässrige Phase hergestellt und dann nach 48 Std. der Tran in 3 Portionen untergeschüttelt. Emulgierung erst nach längerem kräftigen Schütteln.	Farbe stark gelblich. Verteilung zieml. ungleichmäßig. Teilchengröße 40—60 μ.

Emulsion X.

Lebertranemulsion mit 40% Tran nach Art der Emulsio oleosa DAB. 6 bereitet: 40 g Tran wurden mit 20 g Gummi verrieben und mit 30 g Wasser bis zum Knacken verrührt. Dazu 10 g Glycerin.	Sehr dickflüssige, schneeweise Emulsion. Verteilung gut und gleichmäßig. Teilchengröße 9—20 μ. Jedoch nicht haltbar, schon nach 24 Std. beginnender Zerfall.

Emulsion XI.

Zusammensetzung DAB. 6. Zubereitung nach dem Vorschlage von Meyer-Colditz[20]) in Anlehnung an die Arzneibuchvorschrift für Emulsio oleosa. 5 g Gummi u. 5 g Traganth wurden in einer Schale mit 10 ccm	Nur der Anteil des Trans, der im Mörser emulgiert wurde, zeigt eine feine Verteilung (vgl. Emulsion X). Die übrigen Anteile Tran werden beim Schütteln in der Flasche nur unzureichend dispergiert.

[20]) Pharm. Ztg. **81**, 337 (1936).

Tran und 10 ccm Hypophos.-Lösg. bis zur Emulsionsbildung gerührt. Dann wurden die gleichen Mengen Tran und Ca-Lösg. zugerührt und das Gemisch in eine 2-Literflasche gegeben. In wechselnder Folge u. unter dauerndem Schütteln wurden dann Tran, Lösungen (zuerst die erkalt. Gelatine-Lösg.) und das Glycerin hinzugegeben.	Farbe stark gelblich. Verteilung sehr ungleichmäßig. Teilchengröße 10—300 μ.

Von allen in dieser Übersicht beschriebenen Emulsionen — die Ziffern geben nicht die tatsächliche Reihenfolge der Herstellung an — wurden stets die gleichen Mengen angefertigt[21]). Die Beobachtungen gestatten daher eine vergleichende Beurteilung der Vorschriften. Nun ist die gelungene Bereitung einer Emulsion aber noch kein ausreichender Beweis für die Brauchbarkeit der Vorschrift. Es müssen auch die Veränderungen beachtet werden, die die Emulsion nachträglich, also beim Aufbewahren, erleidet. Es handelt sich dabei nicht nur um die Emulsion als solche, sondern auch um die Vitamine, die ja auch in der Emulsion in erster Linie die Träger der therapeutischen Wirkung sind.

In der obigen Zusammenstellung ist angegeben, daß die Emulsionen V und X schon nach kurzer Zeit auseinandergingen. Diese Herstellungsvorschriften sind also unbrauchbar.

Alle sonst hergestellten Emulsionen wurden ein Jahr lang aufbewahrt und auf etwaige Veränderungen in regelmäßigen Zeitabständen untersucht.

Die Emulsionen III und VII blieben etwa 2 Monate unverändert bestehen. Nach dieser Zeit begann die wässrige Phase sich abzutrennen. Die Emulsion VII ist nach Vorschrift des Schweizer Arzneibuches hergestellt; die Vorschrift ist also nicht gut.

Alle übrigen Emulsionen — die Nummern I, II, IV, VI, VIII, IX und XI — blieben während der ganzen Beobachtungszeit (12 Monate) bestehen. Ihre Viskosität nahm aber allmählich, bei den einen langsamer, bei den anderen schneller zu, so daß sie schließlich nicht mehr gießbar waren. Daneben trat bei diesen Emulsionen, die sämtlich in Flaschen aus farblosem Glase aufbewahrt wurden, auch Verfärbung ein. Schon nach etwa 8 Monaten hatten die meisten Emulsionen den geschilderten Zustand erreicht. Aber schon nach etwa 5 Monaten war die äußere Beschaffenheit der

[21]) Ausgenommen Präparat X.

Emulsionen derartig, daß sie, vom pharmazeutigschen Standpunkt gesehen, als nicht mehr verwendbar zu bezeichnen waren.

Was die Vitaminé anbetrifft, so wurde zu ihrem Nachweis in der Emulsion in folgender Weise vorgegangen. Etwa 10 ccm Emulsion wurden in einem 30-g-Fläschchen mit peroxydfreiem Äther (Narkoseäther) mehrere Male ausgeschüttelt. Die abgetrennte ätherische Lösung des Lebertrans wurde mit Kaliumkarbonat getrocknet. Mit dem Rückstand, der nach dem Abdampfen des Äthers zurückblieb, wurde die CPr-Reaktion ausgeführt. Untersucht wurden zunächst 6 Emulsionen, die nach verschiedenen Methoden bereitet waren und sämtlich gute physikalische Eigenschaft besaßen. Sie wurden in Flaschen aus farblosem Glase in diffusem Licht aufbewahrt.

Über das Resultat unterrichtet die nachstehende Tabelle. Die Zahlen der Tabelle drücken die Beständigkeitsdauer der Blaufärbung in Minuten aus. Der in den Emulsionen verarbeitete Tran selbst lieferte eine Blaufärbung, die gut $2^1/_2$ Minuten beständig war.

Tabelle 10.

Emulsion	Teilchen-Durchm.	nach 1 Monat	2 Monat.	3 Monat.	6 Monat.
1	etwa 30 μ	$1^1/_2$ Min.	$1^1/_4$ Min.	$^1/_2$ Min.	10 Sek.
2	15—45 μ	$1^3/_4$ Min.	$1^3/_4$ Min.	1 Min.	25 Sek.
3	30—60 μ	$1^3/_4$ Min.	$1^1/_4$ Min.	$1^1/_4$ Min.	$^3/_4$ Min.
4	30 μ	$1^1/_4$ Min.	1 Min.	$^3/_4$ Min.	—
5	30—45 μ	2 Min.	$1^1/_2$ Min.	1 Min.	$^1/_2$ Min.
6	30 μ	$2^1/_2$ Min.	2 Min.	$1^1/_2$ Min.	10 Sek.

Nach allgemeiner Auffassung darf ein Lebertran, der eine CPr-Reaktion von 1 Minute Dauer gibt, noch als hinreichend wirksam angesehen werden. Man wird also aus der Versuchsreihe den Schluß ziehen müssen, daß die Lebensdauer einer mit der Hand bereiteten Emulsion, was die Vitamine anbetrifft, etwa 3 Monate beträgt.

Es fällt auf, daß das Absinken des Vitamingehaltes in den Emulsionen ganz erheblich schneller vor sich geht als bei unverarbeitetem Tran. Außerdem hängt das Nachlassen stark von der Teilchengröße ab: Je feiner die Verteilung, umso rascher nimmt der Vitaminwert ab. Dieser Befund ist beachtlich, weil das Bestreben dahin geht, möglichst fein verteilte Emulsionen herzustellen.

Es sind für diesen Zweck kleine Maschinen konstruiert worden, sogenannte Homogenisierapparate, mittels derer man die Fett-

tröpfchen einer durch Schütteln bereiteten Emulsion weitgehend zerkleinern kann. Für meine Untersuchungen stand mir der unter dem Namen „Emulgor" im Handel befindliche Apparat zur Verfügung, der von Hand betrieben wird. Seine Leistung veranschaulichen am besten 2 Mikroaufnahmen, die hier folgen.

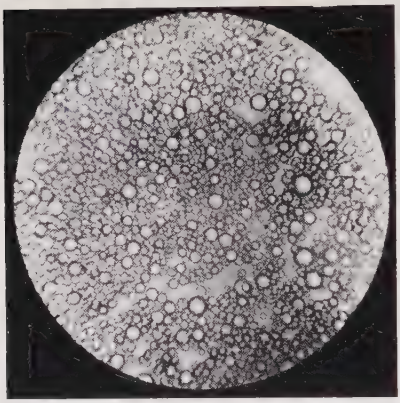


Abbildung 3.

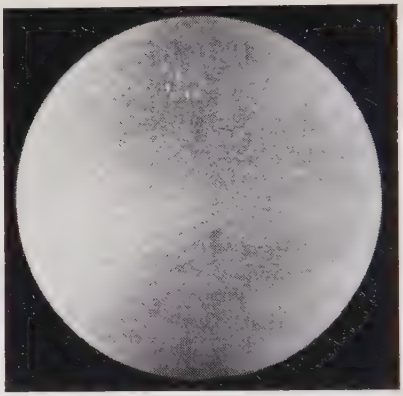


Abbildung 4.

Die durchschnittliche Größe der Fetttröpfchen im Bild 3 beträgt 30 μ, im Bild 4, das dieselbe Emulsion nach dem Homogenisieren zeigt, 3 μ. Auch in der äußeren Beschaffenheit ist ein Unterschied zu bemerken. Die nicht homogenisierte Emulsion ist weiß mit einem Stich ins Gelbliche, die homogenisierte erscheint rein weiß. Außerdem ist die homogenisierte Emulsion wesentlich dickflüssiger. Auf Grund ähnlicher Beobachtungen hat W. Kern[22]) kürzlich vorgeschlagen, die Emulsionen stets zu homogenisieren, und gleichzeitig behauptet, daß man auf diese Weise erhebliche Mengen von Gummi und Traganth einsparen könnte. Es ist demgegenüber zunächst festzustellen, daß bei den homogenisierten Emulsionen die Gefahr des Eindickens besonders groß ist. Die nicht homogenisierte Emulsion (Bild 3) war noch nach 3 Monaten von gleichmäßiger Beschaffenheit und gut gießbar. Die homogenisierte Emulsion (Bild 4) dagegen zeigt schon nach 2 Monaten Klümpchenbildung (Synärese) und nahm schließlich eine schwammige Beschaffenheit an, so daß sie nicht mehr gießbar war. Den Zustand dieser Emulsion veranschaulicht die Abbildung 5, die die Emulsion im Alter von 3 Monaten zeigt.

---

[22]) Ap. Ztg. **50**, 691 (1935).

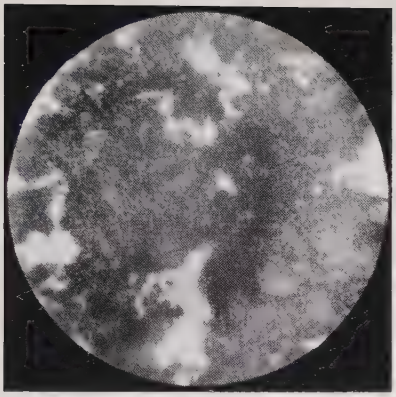


Abbildung 5.

Es sei hier bemerkt, daß die Erscheinung der Synärese speziell bei Emulsionen beobachtet wurde, die unter Zusatz von Gelatine hergestellt waren. Es scheint, daß man dieser nachteiligen Wirkung des Homogenisierens bisher keine genügende Beachtung geschenkt hat.

Es kommt aber noch hinzu, daß eine extrem feine Verteilung der Emulsion sich, wie schon angedeutet wurde, auch hinsichtlich der Erhaltung der Vitamine nachteilig auswirken muß. Nachstehend folgen 2 Tabellen, die die Veränderungen wiedergeben, welche der Lebertran in der Emulsion erleidet.

Tabelle 11.

Emulsion XII.

	nicht homogenisiert Teilchengröße 45 μ.				homogenisiert Teilchengröße 3—6 μ.			
	S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.	S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.
nach 1 Monat	0,43	187	170	$2^1/_2$ Min.				
„ 2 Monat.	0,54	194	163	2 Min.	1,6	200	156	$1^1/_2$ Min.
„ 3 „	1,14	198	161	2 Min.	2,4	201	151	$^1/_2$ Min.
„ 4 „	1,16	200	160	1 Min.	3,2	203	148	—
„ 6 „	1,20	200	152	10 Sek.	5,1	209	140	—

Tabelle 12.

Emulsion XIII.

	nicht homogenisiert Teilchengröße 30 μ				homogenisiert Teilchengröße 12 μ.			
	S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.	S.G.	V.Z.	J.Z.	C.Pr.
nach 1 Monat	0,75	186	171	2 Min.	0,80	188	168	2 Min.
„ 2 Monat.	0,76	185	166	$1^1/_2$ Min.	1,2	188	165	$1^1/_4$ Min.
„ 3 „	0,82	188	166	1 Min.	1,8	191	166	$^3/_4$ Min.
„ 4 „	0,89	189	162	$^1/_2$ Min.	2,8	194	153	—
„ 6 „	1,04	194	151	—	4,3	206	146	—

Die Zusammenstellung zeigt, daß der Vitaminwert der homogenisierten Emulsionen schon vor Ablauf von 3 Monaten unter den zulässigen Betrag gesunken ist. Es nimmt nicht Wunder, daß auch die chemischen Konstanten des isolierten Lebertrans, insbesondere Säuregrad und Jodzahl, den Einfluß des Homogenisierens erkennen lassen. Nach diesen Feststellungen wird man den Vorschlag, die Emulsionen zu homogenisieren, als nicht unbedenklich bezeichnen müssen.

In diesem Zusammenhang erscheint es erforderlich, mit einigen Worten auf eine vor einigen Jahren erschienene Veröffentlichung von Valentin[23]) einzugehen. Valentin berichtet in dieser Veröffentlichung u. a., daß von 10 aus Apotheken bezogenen Lebertranemulsionen keine einzige eine positive Vitaminreaktion gab. Der Autor führt die Zersetzung des Vitamin A auf die Einwirkung der Luft, also auf Oxydationsvorgänge, zurück. Man muß annehmen, daß es sich bei den von Valentin untersuchten Emulsionen um Präparate handelte, die bereits überaltert waren. Diese Untersuchungen zeigen jedenfalls, wie wichtig es für den Apotheker ist, die Lebertranemulsionen von Zeit zu Zeit auf Vitamin A zu prüfen.

Es lag im Plan dieser Arbeit, die im Deutschen Arzneibuch angegebene Vorschrift zur Bereitung der Emulsionen, welche, wie schon erwähnt, bei den praktischen Apothekern sich keiner Beliebtheit erfreut, zu verbessern. Es seien zunächst einige von anderer Seite veröffentlichten Untersuchungen über dieses Problem kurz erörtert.

Rothenkirchen[24]) glaubt in der Art der Anwendung der Gelatinelösung die Ursache des gelegentlichen Mißlingens der Emulsion gefunden zu haben. Er empfiehlt, die Gelatinelösung nicht nur heiß, wie das Arzneibuch vorschreibt, sondern kochend zuzusetzen. Nach meinen Versuchen bedeutet diese Maßnahme

[23]) Pharm. Ztg. **76**, 1423 (1931).
[24]) Pharm. Ztg. **79**, 804 (1934).

keine Verbesserung der Methode. Selbst wenn man die Gelatinelösung auf 20° abkühlt, erhält man eine gute Emulsion, die sich nur durch eine etwas gröbere Verteilung von der mit heißer Gelatinelösung bereiteten Emulsion unterscheidet (vergl. oben Emulsion VI).

Meyer-Colditz[25]) empfiehlt, die Emulgierung durch anhaltendes Agitieren in einer Schale zu bewerkstelligen und nicht durch Schütteln in der Flasche. Das Verfahren liefert Emulsionen von sehr ungleichmäßiger Dispersion (vergl. Emulsion XI).

Richter[26]) hat vorgeschlagen, das Gummi und den Traganth zunächst mit dem Glycerin zu verreiben. Dadurch sollen die Gummi- und Traganth-Teilchen beim Zusatz des Wassers leichter benetzt werden und schneller quellen, so daß das Zustandekommen der Emulsion erleichtert wäre. Eine nach diesem Vorschlag bereitete Emulsion unterschied sich von einer normal zubereiteten in keiner Weise, und so ist in dem Vorschlag nur eine unnötige Komplizierung der Zubereitung zu sehen.

Man hat den Eindruck, daß die Veröffentlichungen, und auch zahlreiche andere, die hier nicht erörtert werden können, eine Verbesserung der Arzneibuchvorschrift keinesfalls bedeuten. Sie haben offenbar auch keine Zustimmung bei den Interessenten gefunden.

Es ergibt sich die Notwendigkeit, zunächst einmal systematisch zu untersuchen, welche Funktionen die für die Emulgierung des Lebertrans verwendeten Stoffe zu erfüllen haben.

Die nur der Aromatisierung und Geschmacksverbesserung dienenden Stoffe können, ebenso wie das Calciumhypophosphit, bei dieser Betrachtung unberücksichtigt bleiben, da sie keinerlei Einfluß auf die Bildung und Beständigkeit der Emulsion haben.

Was zunächst das Glycerin anbetrifft, so ist seine Anwesenheit in der Emulsion nicht unbedingt erforderlich. Wie die Tabelle 1 zeigt, schreibt von den dort verzeichneten Arzneibüchern lediglich das deutsche den Zusatz von Glycerin vor. Von ausschlaggebender Bedeutung sind aber die Funktionen des Gummis, des Traganths und der Gelatine.

Um die Unterschiede in der Wirkung von Gummi und Traganth festzustellen, wurden folgende Versuche ausgeführt:

Versuch 1. Es wurde eine Emulsion ohne Gummi hergestellt.

Bereitung nach dem Arzneibuch, nur wurde das Gummi fortgelassen und an seiner Stelle die Traganthmenge verdoppelt.	Emulsion bildet sich momentan. Beschaffenheit gallertartig, nicht gießbar.
	Verteilung gleichmäßig, aber sehr grob.
Emulsion enthält 1% Trag.	Öltröpfchen 60 μ.

[25]) Pharm. Ztg. **81**, 337 (1936).
[26]) Ap. Ztg. 27, 213 (1912).

Versuch 2. Es wurde eine Emulsion ohne Traganth hergestellt.

Bereitung nach dem Arzneibuch, nur wurde der Traganth fortgelassen und die Gummimenge verdoppelt.	Emulsion bildet sich sehr leicht, beginnt aber sofort nach der Herstellung aufzurahmen. Verteilung sofort nach dem Durchschütteln unregelmäßig.
Emulsion enthält also 1% Gummi.	Öltröpfchen 10—300 μ. Durch Konfluieren nimmt der Anteil der kleinen Tröpfchen laufd. ab, der der großen laufend zu. Nach wenigen Miunten fast völliger Zerfall.

Erläuterung zu Versuch 1.

Schüttelt man Öl mit Wasser, so zerfällt das Öl in kugelförmige Tröpfchen, welche in der wässrigen Phase gleichmäßig verteilt sind. Sofort nach Beendigung des Schüttelns steigen die Öltröpfchen ihres geringen spezifischen Gewichtes wegen nach oben und bilden bald wieder eine zusammenhängende Ölschicht. Vergrößert man durch irgendwelche Zusätze die Viskosität der wässrigen Phase, so wird dadurch das Aufsteigen der Tröpfchen erschwert. Man kann die Viskosität so weit erhöhen, daß die Tröpfchen schließlich in der Schwebe bleiben, d. h. es bildet sich ein emulsionsartiger Zustand (vielleicht als Pseudoemulsion zu bezeichnen). Stoffe, die durch eine derartige Viskositätserhöhung der wässrigen Phase zur Emulsionsbildung führen, nenne ich Stabilisatoren. Hierzu gehört auch der Traganth. Der Traganth setzt nicht die Oberflächenspannung der Fettphase herab, wirkt also nicht emulgierend. Er verhindert lediglich infolge seiner hohen Viskosität das Zusammenfließen der durch Schütteln, also mechanisch, erzeugten Öltröpfchen.

Erläuterung zu Versuch 2.

Anders liegen die Verhältnisse bei einer nur mit Gummi bereiteten Emulsion. Hier kann die Viskosität keine Rolle spielen, da eine Gummilösung der angewandten Konzentration nur unerheblich zäher ist als reines Wasser. Das Gummi ist ein typischer Emulgator, eine „kapillaraktive" Substanz, die die Oberflächenspannung der öligen Phase herabsetzt.

Die Zerteilung der Fettphase in kleinste Tröpfchen wird durch diese Eigenschaft des Gummis sehr gefördert. Die Emulgierung erfolgt also viel rascher. In der Ruhelage steigen die Öltröpfchen zwar auch nach oben, sie fließen aber nicht zusammen, falls eine genügende Menge Gummi vorhanden ist, d. h. es findet nur ein „Aufrahmen" statt. Die disperse Phase bleibt infolge der kapillaraktiven Eigenschaften des Gummis erhalten.

Soll eine gute und beständige Emulsion zustande kommen, müssen also die emulgierende Wirkung des Gummis und die stabilisierende Wirkung des Traganths einander ergänzen.

Die Gummi- und Tranganth-Sorten des Handels schwanken sehr in der Qualität. Leider ist keine befriedigende Methode bekannt, die es gestattete, in einwandfreier Weise die emulgierende Kraft des Gummi arabicum zu prüfen. Es stellte sich aber im Laufe der Versuche, bei denen verschiedene Gummisorten verwendet wurden, heraus, daß die Qualität des Gummis keinen wesentlichen Einfluß hat, solange sie den Anforderungen des DAB. entspricht.

Dagegen ist es bereits bekannt, daß eine gute Qualität des Traganths von ausschlaggebender Bedeutung ist. Das Arzneibuch läßt eine Viskositätsprobe ausführen, die sich jedoch für die vorliegende Untersuchung als völlig unzulänglich erwies. Ein sehr geeignetes, genau arbeitendes Instrument für die Ermittelung der Viskosität von Traganthschleimen ist das Höppler-Viskosimeter, das zuerst von Schrader[27]) für solche Bestimmungen benutzt worden ist. Die Viskosität wird im absoluten Maßsystem, d. h. in Centipoise (cp), ausgedrückt.

Die Bestimmung der Viskosität wurde in folgender Weise ausgeführt. 1 g Traganth wurde in eine 200-g-Flasche gebracht und mit 2 ccm Alkohol angeschüttelt. Hierauf wurden 97 g Wasser hinzugefügt. Nach kräftigem Umschütteln wurde der Schleim 24 Stunden stehengelassen und dann seine Viskosität im Höppler-Viskosimeter gemessen. Die Konzentration entspricht dem Verhältnis Traganth/Wasser in der wässrigen Phase der Lebertranemulsion.

Tabelle 13.

Traganthsorte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Viskosität	199	83	27	32	472	358	249	104	184	64

Es ist klar, daß solch starke Qualitätsschwankungen — die beste Traganthsorte liefert einen fast 20mal so viskosen Schleim wie die schlechteste — sich auch bei der Bereitung der Emulsion auswirken müssen. Es wurde unter Verwendung der Traganthsorten mit den Viskositäten 472, 199 und 27 je eine Emulsion nach der Vorschrift des Arzneibuches bereitet. Über das Ergebnis unterrichtet die nachfolgende Tabelle.

[27]) Pharm. Ztg. **80**, 753 (1935).

Tabelle 14.

	Traganth 1 Viskosit. 199	Traganth 5 Viskosit. 472	Traganth 3 Viskosit. 27
Emulsionsbildung	gut	gut	schlecht
Farbe	gelbl. weiß	gelbl. weiß	gelblich
Verteilung	regelmäßig	regelmäßig	unregelmäßig
Teilchengröße	30 μ	30 μ	30—120 μ
Visk. d. Emulsion	900 cp	1970 cp	169 cp
Konsistenz	gießbar	dickflüssig	sehr dünnflüssig
Haltbarkeit	gut	gut, nach 5 Mon. nicht mehr gießbar	zerfällt bereits nach 1 Stunde

Bisher ist aber nicht berücksichtigt worden, daß die Viskosität des Traganthschleimes bei längerer Aufbewahrung sehr beträchtlich zunimmt. Die Behauptung von Peyer[28]), daß Traganthschleime 18 Stunden nach der Bereitung das Maximum der Viskosität erreichen, ist nicht zutreffend. Das beweisen die nachstehenden Messungen.

Tabelle 15.

Traganthsorte	6	5	9	10
Viskosität nach 24 Stunden	358	472	184	64
Viskosität nach 1 Monat	1310	2620	432	80

Man kann hieraus folgern, daß eine Emulsion, die mit einem hochviskosen Traganth bereitet wurde, niemals aufrahmen wird, daß sie vielmehr, wenn keine anderen Beeinflussungen stattfinden, im Laufe der Zeit wesentlich dickflüssiger wird. Damit käme man aber zu dem überraschenden Schluß, daß Traganthe von besonderer Qualität zur Emulsionsbereitung ungeeignet sind, da die Emulsion in nicht zu langer Zeit ungießbar wird. Schon aus den bisherigen Erfahrungen muß gefolgert werden, daß die Dinge in Wirklichkeit etwas komplizierter liegen.

Die Gegenüberstellung der Emulsionen I und III (S. 13) zeigt, daß die Emulsion III sehr viel dünnflüssiger ist als die Emulsion I, obwohl beide Präparate die gleiche Menge desselben Traganths enthalten. Durch Messung im Höppler-Viskosimeter wurde die Zähigkeit für die Emulsion I mit 900 cp und für die Emulsion III mit 281 cp. ermittelt. Es wurde eigentlich das Umgekehrte erwartet, weil das Präparat III fast doppelt soviel Gummi

[28]) Caesar u. Loretz, Jahresbericht 1925, S. 155.

enthält wie das Präparat I. Allerdings enthält das Präparat III 0,1% Saponin und das Präparat I 0,1% Gelatine.

Das Ergebnis der näheren Untersuchung sei vorweggenommen: Die Viskosität eines Traganthschleimes wird durch Zusatz von arabischem Gummi wesentlich herabgesetzt, und die Depression nimmt mit der relativen Menge des Gummis zu.

Über eine solche Einwirkung von Gummi arabicum auf Traganth sind in der Literatur keine näheren Angaben zu finden, abgesehen von einer kurzen Notiz aus dem Jahre 1905, in der White[29]) mitteilt, daß eine Mischung aus Gummi- und Traganthschleim dünner ist als Traganthschleim allein.

Es wurde in der üblichen Weise ein 1%iger Traganthschleim bereitet (Viskosität 220 cp) und zu je 44 g des Schleimes in steigender Menge Gummi und soviel Wasser gegeben, daß stets 50 g Mischung resultierten. Die gewählte Konzentration entspricht wieder der Konzentration des Traganths in der Lebertranemulsion des Arzneibuches.

Tabelle 16.

Traganth 1%ig	44	44	44	44	44	44	44	44
Mucilago	0	0,6	1,2	1,5	1,8	2,4	3,0	6,0
Wasser	6	5,4	4,8	4,5	4,2	3,6	3,0	0
Viskosität	199	153	120	105	102	84	71	18

Das Gummi wurde in Form des officinellen (33%igen) Gummischleims (Mucilago Gummi arabici), der frisch bereitet worden war, zugesetzt.

Die nächste Versuchsreihe betrifft einen Traganth von geringerer Qualität (Viskosität 104).

Tabelle 17.

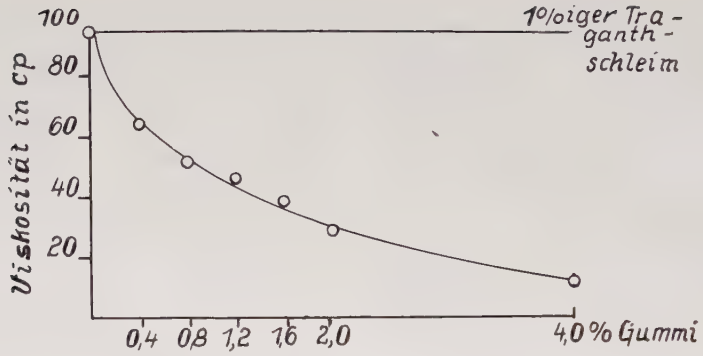
Traganth 1%ig	44	44	44	44	44	44	44
Mucilago	0	0,6	1,2	1,8	2,4	3,0	6,0
Wasser	6	5,4	4,8	4,2	3,6	3,0	0
Viskosität	92	63	53	48	38	28	12

Diese Tabelle ist Seite 26 graphisch dargestellt.

Die beiden Versuchsreihen führen, obgleich ihnen Traganthsorten verschiedener Qualität zugrunde liegen, zu gleichen Erkenntnissen, daß nämlich die Viskosität eines Traganthschleimes 0,5/50 auf Zusatz von 0,5 g Gummi auf etwa die Hälfte sinkt.

Die wässrige Phase der Lebertranemulsion des Arzneibuchs enthält aber außer Traganth und Gummi auch Gelatine und Gly-

[29]) Pharmac. Journ. 1905 II, S. 133.



cerin. Es wurden daher noch Messungen ausgeführt, die alle vier Stoffe erfaßten.

Das destillierte Wasser hatte eine Viskosität von 1,02 cp. Löst man in 50 g Wasser, der Arzneibuchvorschrift entsprechend, 0,1 g Gelatine, so erfolgt ein geringer Anstieg der Viskosität auf 1,42 cp. Die Zugabe von 7,5 g Glycerin steigert die Viskosität auf 1,9 cp., und das Hinzufügen von 0,5 g Gummi bringt schließlich ein Anwachsen der Viskosität auf 2,59 cp zustande. Wesentlich anders werden die Verhältnisse, wenn die Flüssigkeit statt des Gummis die gleiche Menge Traganth enthält. Der Traganth (es wurde hier die Sorte VI mit der Viskosität 338 verwendet) bewirkt ein sprunghaftes Anwachsen der Viskosität auf 360 cp. Als nun die gesamte wässrige Phase bereitet und gemessen wurde, trat, wie nach den früheren Messungen zu erwarten war, eine starke Depression ein. Die Viskosität sank auf 211 cp.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß das Glycerin und die Gelatine auf die Viskosität praktisch keinen Einfluß haben, daß die Viskosität der wässrigen Phase und der Lebertranemulsion*) vielmehr eine Funktion der Konzentration und der Qualität des Traganths und des Gummis ist.

Traganthschleime verlieren auf Zusatz bereits kleiner Mengen Gummi an Viskosität. Wird die Gummimenge so groß, daß sie gleich der in dem Schleim enthaltenen Traganthmenge wird — Verhältnisse, wie sie in der DAB.-Emulsion vorliegen — so sinkt die Viskosität auf etwa die Hälfte, und sie sinkt noch weiter, wenn die Gummimenge größer wird. Das zeigen folgende Versuche, die mit einem Traganth mit der Viskosität 258 durchgeführt wurden.

*) Daß daneben der Verteilungsgrad der Emulsion die Viskosität beeinflußt, ist schon erörtert worden.

Tabelle 18.

Traganth	0,5 g	0,5 g
Gummi	0,5 g	0,9 g
Wasser	49 g	49 g
Viskosität	130 cp	90 cp

Betrachten wir noch einmal die beiden Emulsionen I und III (vergl. S. 13), so ist jetzt die unterschiedliche Beschaffenheit erklärlich: Die Emulsion III enthält 0,9% Gummi, während die Emulsion I nur 0,5% Gummi enthält.

Es hat sich bei allen Versuchen gezeigt, daß die Gelatine eine ganz untergeordnete Rolle spielt. Auch Weichherz und Schröder[30]) äußern sich dahin, daß die Gelatine nur geringe emulgierende und stabilisierende Kraft besitzt. Ein Blick auf die Tabelle 1 zeigt, daß mit Ausnahme des Deutschen und des Schweizer Arzneibuches, alle anderen Pharmakopöen von der Verwendung der Gelatine zur Lebertranemulsion Abstand nehmen. Es kommt hinzu, daß, wie schon erwähnt, die gelatinehaltigen Emulsionen eine besondere Neigung zur Synärese zeigen. Die Verwendung der Gelatine nach dem Deutschen Arzneibuch erschwert schließlich die Herstellung der Emulsion ganz beträchtlich. Es kann daher nur von Vorteil sein, wenn man die Gelatine aus der Vorschrift des Deutschen Arzneibuches entfernt.

Gummi und Traganth sind Stoffe, die wir aus dem Ausland beziehen müssen. Es wäre sehr zu begrüßen, wenn man sie durch einheimische Produkte ersetzen könnte. Hierfür kämen vielleicht nach bereits veröffentlichten Vorschlägen Pektin, Dextrin, Tylose und Kasein in Frage. Von diesen Substanzen fällt das Kasein von vornherein fort, da es zu wenig haltbar ist. Das Pektin wurde von Brandrup[31]) empfohlen. Es steht in großen Mengen preiswert zur Verfügung, schwankt aber zu sehr in seiner Zusammensetzung und Qualität. Außerdem haften seiner Verarbeitung eine Reihe von Mängeln an, z. B. gelingt es nur schwer, ein knötchenfreies Quellen zu erreichen. Verarbeitet man es wie Traganth, mit kaltem Wasser, so bleiben stets ungequollene Teilchen zurück, die sich in dem Schleim absetzen. Eine nach Brandrups Vorschlägen bereitete Emulsion stellte zwar ein haltbares, aber viel zu steifes Präparat dar, das sich schon nach wenigen Tagen nicht mehr gießen ließ. W. Kern[32]) lehnt das Pektin als Emulgierungsmittel ab.

---

[30]) Fabrikationsmethoden für galenische Arzneimittel und Arzneiformen, Berlin 1930.
[31]) Pharm. Zentralh. **75**, 421 (1934).
[32]) Apoth. Ztg. **50**, 697 (1935).

Mit Hilfe der Tylose, einer Methylzellulose von wechselnder Zusammensetzung, lassen sich nach meinen Erfahrungen recht brauchbare Emulsionen bereiten, wenn man sie gleichzeitig mit Gummi verwendet. Das Verfahren ist aber so umständlich, daß es für die Praxis kaum empfohlen werden kann.

Das Dextrin erwies sich bei meinen Versuchen als völlig unbrauchbar.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß es bisher nicht möglich ist, das Gummi und den Traganth durch einheimische Stoffe zu ersetzen.

Es wurde zum Schluß eine Methode zur Darstellung der Lebertranemulsion ausgearbeitet, die alle während der Untersuchung gemachten Erfahrungen verwertet, sich aber trotzdem eng an die Vorschrift des Deutschen Arzneibuchs anlehnt. Die neue Vorschrift lautet.

Lebertran	400	g
Gummi	7	g
Traganth	7	g
Glycerin	95	g
Wasser	384	g
Calciumhypophosphit	5	g
Lösl. Saccharin	0,1	g
Zimtwasser	100	g
Benzaldehyd	0,15	g

Das arabische Gummi und der Traganth werden in einer geräumigen, trockenen Flasche in dem Lebertrane gleichmäßig verteilt. Die Anschüttelung läßt man dann etwa 5 Minuten stehen. Darauf fügt man das Glycerin und 200 g Wasser hinzu, schüttelt bis zur erfolgten Emulgierung und mischt der Emulsion unter Umschütteln den Rest des Wassers, die Lösung des Calciumhypophosphits und des löslichen Saccharins in dem Zimtwasser und den Benzaldehyd bei.

Eine auf diese Weise hergestellte Emulsion besitzt ein schön weißes Aussehen, sahnige Konsistenz und gute Haltbarkeit. Die Teilchengröße schwankt zwischen 25 und 40 μ. Mehrere Emulsionen, die 6 Monate lang aufbewahrt wurden, waren nach dieser Zeit noch gut gießbar und völlig homogen. Im Hinblick auf die geringe Haltbarkeit der Vitamine wäre aber zu fordern, daß die Lebertranemulsion nicht länger als 2 Monate aufbewahrt werden darf. Es wäre erwünscht, daß eine qualitative Prüfung auf Vitamin A (Carr-Pricesche Reaktion) in das Arzneibuch aufgenommen wird.

Schließlich erscheint es notwendig, eine quantitative Bestimmung des Lebertrans in der Emulsion vorzuschreiben. Es wird hierzu die folgende Methode vorgeschlagen.

Etwa 2 g Emulsion, genau gewogen, werden in ein 50 ccm Becherglas gegeben. Nach Zusatz von 8 ccm verdünnter Salzsäure wird das mit einem Uhrglas bedeckte Becherglas eine halbe Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Während des Erhitzens wird ein oder zwei Mal umgeschwenkt. Man bringt dann die Flüssigkeit mittels eines Trichters in einen Scheidetrichter von 100 ccm Inhalt, spült das Becherglas und den Trichter mit 10 ccm Alkohol und sodann mit 25 ccm Äther in 3 Portionen nach. Der Inhalt des Scheidetrichters wird eine Minute lang kräftig durchgeschüttelt. Nach Trennung der Schichten gibt man 25 ccm Petroläther, mit dem man zuvor das Becherglas und den Trichter noch einmal nachgespült hat, hinzu, schüttelt wieder eine halbe Minute und läßt 1 Stunde lang stehen.

Danach läßt man die wässrige Schicht ablaufen, gießt die ätherische Schicht in ein gewogenes, weithalsiges Kölbchen von 100 ccm Inhalt und spült den Scheidetrichter zweimal mit je 5 ccm Petroläther nach. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand eine Viertelstunde lang auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Abkühlen im Exsikkator wird das Kölbchen mit dem Rückstand gewogen.

Die Eignung dieser Methode wurde durch Serienbestimmungen erprobt. Sie gab auch in der Hand Ungeübter gut übereinstimmende Ergebnisse.

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung des Herrn Dozenten Dr. phil. habil. Theodor Boehm durchgeführt, der mir stets die liebenswürdigste Förderung und Unterstützung gewährte. Es sei mir gestattet, ihm auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank für seine stete Hilfsbereitschaft auszusprechen.

Herrn Professor Dr. C. Mannich, Direktor des Pharmazeutischen Instituts der Universität Berlin, fühle ich mich gleichfalls für sein stetes Wohlwollen zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf.

Als Sohn des Lehrers Johannes Kling und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Jantz, wurde ich, Udo Kling, am 3. März 1911 in Thwierdzyn, Kreis Mogilno (Prov. Posen), geboren. Die Reifeprüfung bestand ich Ostern 1929 im Realgymnasium „Alte städtische Oberschule" zu Frankfurt an der Oder.

Meine praktische Ausbildung als Apotheker erhielt ich in der Adler-Apotheke zu Frankfurt/Oder, in der ich nach bestandenem Vorexamen (März 1931) auch als Assistent arbeitete. Ich studierte dann Pharmazie an der Universität Berlin und bestand Ostern 1934 die pharmazeutische Staatsprüfung. Seitdem widmete ich mich dem Studium der Chemie und legte im Mai 1935 das chemische Verbandsexamen ab. Anschließend begann ich mit der Arbeit an meiner Dissertation, die ich im April 1937 zum Abschluß brachte.